

Année 1899

THÈSE

N°

374

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 mai 1899, à 1 heure

PAR

G. GRILLON

Né à Mer (Loir-et-Cher), le 5 août 1872

LES LEUCOCYTES

DANS LA CHLOROSE

ET L'ANÉMIE PERNICIEUSE PROGRESSIVE

Président : M. MATHIAS DUVAL, professeur.

Juges : { MM. RETTERER, agrégé.
THIÉRY et DESGREZ, agrégés.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1899

N°

THÈSE

ANNEE 1883

LE DICTIONNAIRE DE MÉDECINE

ET DE CHIRURGIE

PAR

M. GRILLON

DOCTEUR EN MÉDECINE

LEÇONS

DE LA CHIRURGIE

ET DE LA MÉDECINE

PROGRESSIVE

PAR

M. GRILLON

1883

PARIS

LIBRAIRIE MATHÉMATIQUE

1883

Année 1899

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 mai 1899, à 1 heure

PAR

G. GRILLON

Né à Mer (Loir-et-Cher), le 5 août 1872

LES LEUCOCYTES

DANS LA CHLOROSE

ET L'ANÉMIE PERNICIEUSE PROGRESSIVE

Président : M. MATHIAS DUVAL, professeur.

Juges : { MM. RETTERER, agrégé.
THIÉRY et DESGREZ, agrégés.



PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1899

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHEL.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et Matière médicale.	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	N...
	CHANTEMESSE.
	POTAIN.
Clinique médicale	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	GRANCHER.
Maladies des enfants.	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	BERGER.
Clinique chirurgicale.	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements.	BUDIN.
	PINARD.

Agrévés en exercice.

MM.	DESGREZ.	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE	MARFAN.	VAQUEZ
ANDRE.	GAUCHER	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH.
BROCA (Aug.)	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (André).	HARTMANN	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT	LAUNOIS.	TEISSIER.	
P. DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

374

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Depuis le jour où M. le Professeur Weyers écrivait cette phrase dans son beau traité « Du Sang » : « L'ave-
oir appartenu à l'hématologie », les biologistes et les
médecins n'ont cessé de poursuivre l'étude des divers
éléments du sang : globules rouges, globules blancs, leu-
cocytes, etc. L'étude de la morphologie des cellules à
l'état normal, de leurs modifications dans les conditions
pathologiques a été et se trouve encore à l'ordre du jour.

Mais ce n'est pas de ces méthodes fines
A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
et précises, mais les changements d'aspect, les alté-
rations des globules rouges furent seuls bien étudiés. Ce
fut en effet, dans l'histoire de la coloration que l'on put utilement tenter
de connaître les lésions fines des leucocytes.

Ce sont les globules blancs, qui, dans ces dernières
années furent en tous pays l'objet de travaux innombrables ; il était légitime qu'il en fût ainsi : car les micro-
biologistes avaient montré la part importante prise par
ces cellules dans la défense de l'organisme. Après la dé-
couverte de la diaphanité par Cohnheim, Metchnikoff vit
les leucocytes lutter contre les corps étrangers, et trion-
pher ou périr sous la phagocytose. C'est en eux qu'on
cherche alors la solution des grands problèmes de l'im-
munité, naturelle ou acquise.

INTRODUCTION

Depuis le jour où M. le Professeur *Hayem* écrivait cette phrase dans son beau traité « Du Sang » : « L'avenir appartient à l'hématologie », les biologistes et les médecins n'ont cessé de poursuivre l'étude des divers éléments du sang : globules rouges, globules blancs, leucocytes, sérum. L'étude de la morphologie des cellules à l'état normal, de leurs modifications dans les conditions pathologiques a été et se trouve encore à l'ordre du jour.

Mais au début, on ne possédait pas de méthodes fines de recherches ; aussi les changements d'aspect, les altérations des globules rouges furent seuls bien étudiés. Ce ne fut que lorsqu'Ehrlich eut indiqué des procédés précis de fixation et de coloration que l'on put utilement tenter de connaître les lésions fines des leucocytes.

Ce sont les globules blancs, qui, dans ces dernières années furent en tous pays l'objet de travaux innombrables ; il était légitime qu'il en fut ainsi : car les microbiologistes avaient montré la part importante prise par ces cellules dans la défense de l'organisme. Après la découverte de la diapédèse par *Conheim*, *Metchnikoff* vit les leucocytes lutter contre les corps étrangers, et triompher ou périr sous la phagocytose. C'est en eux qu'on cherche alors la solution des grands problèmes de l'immunité, naturelle ou acquise.

Les anciens auteurs devaient jadis se contenter de rechercher les variations quantitatives des globules blancs dans les maladies. En possession des méthodes d'*Ehrlich*, on reconnaît facilement la multiplicité des formes leucocytaires et leurs rapports fixes de proportion normale. C'est ainsi que fut fixé ce que MM. *Leredde et Læper* appellent l'équilibre leucocytaire.

Actuellement, une étude consciencieuse des leucocytes dans une affection doit examiner non seulement leurs modifications numériques totales, mais encore les variations de rapports des formes entre elles ; enfin des examens qualificatifs sont nécessaires pour fixer si des types cellulaires ne peuvent pas apparaître dans la circulation, qui, normalement ne s'y constituent point. Beaucoup de médecins s'occupent aujourd'hui de ces questions et ont repris les travaux anciens. La leucocytose dans les maladies infectieuses fut l'objet d'études récentes ; par exemple : la diphtérie (*A. Gilbert, Nicolas, Besredka*), la pneumonie, la fièvre typhoïde (*Stiénon*), l'érysipèle (*Chantemesse et Rey*) ; les globules blancs dans les affections cutanées furent examinés par MM. *Leredde, Dominici, Bensandi*.

MM. *A. Gilbert et E. Weil* viennent de consacrer un travail aux leucocytes de la chlorose.

Aucun sujet n'est plus à l'ordre du jour que l'étude des leucocytes. C'est à leurs modifications dans la chlorose et l'anémie pernicieuse que notre maître, M. le docteur *Gilbert*, professeur agrégé de la Faculté, médecin de l'hôpital Broussais, nous a conseillé de consacrer notre thèse inaugurale.

Arrivé au terme de nos études médicales, c'est pour nous un véritable plaisir d'obéir à la tradition et de remercier les maîtres qui nous ont guidé jusqu'à ce jour, en plaçant cet humble travail sous leur protection.

Tout d'abord, que notre cher maître, le docteur *Gilbert* daigne recevoir l'assurance de notre dévouement pour les conseils qu'il n'a jamais cessé de nous prodiguer et la bienveillance avec laquelle il nous a dirigé dans ce travail.

Nous avons eu le plaisir d'être l'élève de M. le docteur *Landrieux*, médecin de l'hôpital Lariboisière. C'est à lui que nous somme redevables en grande partie de nos connaissances cliniques ; nous gardons de lui un souvenir ému. C'est grâce à M. le docteur *Polailion*, chirurgien de l'Hôtel-Dieu, professeur agrégé de la Faculté, que nous avons pris goût à l'art chirurgical.

M. le docteur *F. Legueu*, chirurgien des hôpitaux, professeur agrégé, a également droit à tous nos remerciements pour les excellentes leçons qu'il nous a données à la consultation de l'hôpital Saint-Louis.

Nous ne voulons pas oublier dans nos remerciements notre ami, M. *Emile Weil*, interne des hôpitaux, qui a bien voulu nous communiquer des observations inédites pour ce travail, et qui a mis constamment à notre disposition, les ressources de son expérience hématologique.

Que M. le professeur *Mathias Duval* accepte l'hommage de notre sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse inaugurale.

HISTORIQUE

« Tandis que l'on constatait des modifications morbides des globules rouges, des hémato blastes, du sérum dans la chlorose, disent MM. *Gilbert* et *E. Weil* (1), les auteurs classiques tant en France qu'en Allemagne (*Hayem*, *Luzet*, *Noordon*) admettent que les globules blancs y demeurent normaux ».

Voici ce qu'écrivait en 1889, M. *Hayem* (2) à ce sujet dans son livre « Du Sang », où se trouvait exposée la totalité des connaissances que nous possédions en hématologie : « Il ne me reste plus, pour achever le tableau de l'état du sang dans la chlorose, qu'à signaler l'absence très significative de toute modification du côté des globules blancs. Voilà un fait important, absolument en désaccord avec les théories anciennes ou nouvelles, relatives à la prétendue transformation des globules rouges en globules blancs ».

Son élève *Luzet* (3), dans une excellente monographie parue en 1872, s'exprimait en ces termes : « Les globules blancs ne présentent, dans la maladie qui nous occupe, aucune modification de quantité, de forme, ni de qualité,

(1) GILBERT et WEIL. *Soc. Biol.* 4 fév. 1899.

(2) HAYEM. *Du Sang*. p. 623. 1889. (Masson)

(3) LUZET. *La Chlorose*. Bibl. Charcot-Debove, chez Ruell.

Ces éléments sont en tous points normaux. Ce signe négatif présente une grande importance au point de vue du diagnostic. » Il admet en effet que dans certaines anémies ou chloro-anémies, existent des modifications des leucocytes.

MM. A. Gilbert et E. Weil les premiers décrivent des altérations leucocytaires dans la chlorose ». Les leucocytes de la chlorose ne sont pas plus des leucocytes normaux, disent-ils, que l'hématie chlorotique n'est un globule rouge normal ». L'étude qu'ils avaient faite de cinq cas de chlorose vraie leur avait montré la possibilité de modifications quantitatives des globules blancs. Non seulement l'équilibre leucocytaire peut être changé dans son ensemble, (augmentation ou diminution de nombre), mais les rapports des diverses formes peuvent être perturbés. A côté de ces variations quantitatives, inconstantes ou de peu d'importance, on trouve presque toujours des modifications qualitatives, portant sur les diverses espèces de globules blancs. Enfin, ils virent que des formes de leucocytes, qui normalement ne se trouvent pas dans le torrent circulatoire, y pouvaient apparaître. Il faut attacher une grande importance à la constatation de ces formes anormales; certaines existent normalement en effet dans certains organes hématopoïétiques, et c'est seulement leur étude dans la circulation qui constitue le fait pathologique.

Les faits rapportés par ces auteurs furent d'ailleurs confirmés aussitôt par le professeur Hayem. « Je crois, dit-il, avec MM. Gilbert et E. Weil que les leucocytes sont aussi souvent altérés que les globules rouges, non seulement dans la chlorose, mais d'une manière très générale dans

les anémies. Si ces altérations m'avaient échappé dans la chlorose, cela tient évidemment à l'emploi d'une technique insuffisante. Depuis mes premiers travaux, l'usage des colorants m'a fait voir des altérations qualitatives des leucocytes dans tous les cas de chlorose un peu accentuée ».

Par contre, M. le professeur *Hayem* avait bien vu que dans l'anémie pernicieuse progressive, le chiffre absolu des globules blancs, loin d'être augmenté, pouvait être un peu diminué. En même temps, il décrit succinctement quelques altérations cellulaires, en particulier une surcharge en hémoglobine, qui « s'observe d'ailleurs, dit-il, dans toutes les anémies extrêmes (1). »

Nous croyons donc que dans les anémies et la chlorose existent des altérations des leucocytes. Ce sont elles que nous voulons étudier. Nous les envisagerons surtout dans la chlorose, où elles sont d'autant plus accusées que la maladie est plus grave ; mais on le retrouve également dans les anémies symptomatiques. Enfin, dans les cas d'anémie pernicieuse, nous les avons vues beaucoup plus intenses encore.

Après avoir décrit ces altérations et rapporté nos observations, nous essayerons de dégager la valeur pathologique qu'il convient de leur accorder.

(1) HAYEM. *Loc. cit.* p. 796,

TECHNIQUE

La technique que nous avons employée est simple. Mais il importe d'acquérir une certaine habileté manuelle, pour opérer toujours dans les mêmes conditions et avec rapidité. Nous nous sommes toujours servis de l'appareil du professeur *Hayem*. Nous mélangions dans l'éprouvette le sang recueilli et le diluions dans le liquide spécial. Nous ne nous sommes jamais servi de solution qui colorât les leucocytes, ni de liquide qui détruisit les globules rouges. Rien n'est plus facile en effet de distinguer dans le sérum les leucocytes par leur aspect brillant, leur forme arrondie et leur couleur nettement blanche. Avec un peu d'habitude, la confusion n'est pas possible. Pour évaluer le nombre total des globules blancs, nous comptons les leucocytes dans tous les grands carrés que la platine mobile permettait de parcourir. Nous examinions ainsi en ligne parallèle de 33 à 35 grands carrés ; — puis, changeant la préparation de place, nous recommencions quatre fois la même manœuvre. Il suffisait alors de diviser le chiffre des leucocytes obtenu par le nombre total de carrés examinés : le nombre trouvé était multiplié par la constante 31.000.

Quelques précautions sont nécessaires. Toujours nous avons opéré à jeun. On sait en effet qu'il existe une leu-

cocytose digestive dont l'importance peut varier chez les individus, ou avec le régime. C'est là une cause d'erreur facile à éviter. Il serait d'ailleurs intéressant dans les formes dyspeptiques de la chlorose d'étudier chez les mêmes malades, l'état des globules blancs à jeun ou pendant la digestion et d'établir des comparaisons avec les leucocytoses dans les formes ordinaires de l'affection.

Chaque fois que nous pratiquions plusieurs examens à des jours différents, nous choissions des doigts différents pour éviter des variations possibles provenant de la leucocytose locale.

Enfin, nous lavions toujours le doigt pendant deux secondes avec de l'éther ; comme, suivant qu'on pratique le dégraissage avec un liquide froid et chaud, on peut avoir des chiffres sensiblement différents, il est nécessaire d'adopter toujours un mode opératoire uniforme.

Pour procéder à la numération des diverses formes leucocytaires, nous faisons ensuite des préparations du sang sec, colorées. Nous recueillons une gouttelette de sang sec sur une lame porte-objet, légèrement chauffée et bien propre, puis l'étalions soigneusement en couche aussi régulière que possible, au moyen d'une lame rodée, puis nous la séchions rapidement à l'air libre. Il faut alors fixer la préparation.

Nous avons toujours employé dans ce but la solution de *Nikiforoff*.

Ether	} à parties égales.
Alcool absolu	

On peut aussi se servir de la fixation par le procédé

d'*Erlich*, qui consiste à chauffer, pendant une heure environ les lames de sang au four ou sur la platine chauffante à 115°.

Ces deux méthodes permettent d'obtenir de bonnes préparations de sang, qui se colorent bien et où les formes cellulaires bien conservées n'offrent pas trop d'altérations artificielles.

Les plaquettes sont colorées dans les colorants basiques acides et neutrophiles. Il importe de faire toujours au moins trois préparations.

L'une sera colorée pendant deux minutes avec la thionine phéniquée, ou le dahlia, — ou le bleu polychrome de *Unna*. On lave ensuite à l'eau et on laisse sécher. L'autre lame teinte pendant cinq minutes par l'hématéine acide de *Mayer* ; après lavage prolongé dans l'eau, où s'opère un virage, on colore par une solution acide d'éosine à l'eau ou d'orange,

Enfin une dernière plaquette est colorée par le liquide tri-acide d'*Erlich*, (orange, fuschine acide, vert de méthyle). Il est indispensable pour la numération des formes globulaires de passer la totalité de la plaquette en revue, en examinant les bords soigneusement, comme le centre de la préparation. En général, les leucocytes ne se trouvent pas en égale abondance au point où la goutte de sang a été déposée, et dans toute l'étendue de la surface d'étalement ; c'est surtout vers la fin que ceux-ci se montrent nombreux. Enfin, il est utile, comme l'a bien montré *Jolly* (1) de compter un très grand nombre de globules

(1) JOLLY. Sur la numération des différentes variétés de globules

blancs pour diminuer autant que possible l'importance des erreurs de numération. En pratique, le nombre de 530 nous semble être un minimum au-dessous duquel on ne doit guère se tenir. Non seulement nous avons tenu à compter les formes ordinaires des leucocytes, mais encore nous avons tâché d'apprécier les formes anormales qui pouvaient apparaître dans la circulation.

blancs du sang. (*Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.* 1^{er} juillet 1896.

LEUCOCYTES NORMAUX DE L'HOMME.

Après les premiers travaux de *Virchow* (1845), qui appela l'attention sur les globules blancs du sang et la découverte des mouvements amiboïdes de ces cellules par *Warthon Jones* (1846), *Max Schültze* signala dans le sang frais de l'homme les divers aspects morphologiques de ces cellules. Il vit que leurs dimensions étaient différentes, que les unes possédaient un seul noyau, que d'autres en contenaient plusieurs. *Ranvier*, en 1875, étudiant les globules vivants dans la lymphe de l'axolothé, y découvrit la présence de grains de glycogène, qu'il décelait par la réaction de l'iode. L'étude morphologique de ces cellules fut poursuivie par de nombreux auteurs ; mais on n'arriva à des notions précises que lorsque *Ehrlich* eut fait connaître ses procédés de fixation et de coloration. Grâce à lui, une classification fut possible. C'est elle que nous donnons ici, qui est généralement adoptée. Dans son excellente thèse sur « Valeur morphologique des différents types de globules blancs », *Jolly* adopte la classification d'*Ehrlich* et de *Max Schültze* ; il y poursuivit l'étude des leucocytes et fixa quelques points particuliers de leur morphologie.

Parallèlement à ces travaux anatomiques, des recherches physiologiques et pathologiques élucidaient les diverses fonctions et lésions de ces cellules.

Voici les formes leucocytaires que l'on rencontre normalement dans le sang humain :

1° Des lymphocytes. Ce sont des cellules arrondies, de la taille d'un globule rouge ou plus volumineuse à peine. La presque totalité de la cellule est occupée par un noyau volumineux, également arrondi et légèrement excentrique. Ce noyau se colore d'une façon intense par l'hématéine ou les couleurs basiques d'aniline. Il paraît opaque à un grossissement moyen, mais on peut y distinguer cependant des masses de chromatine irrégulièrement réparties. Le protoplasma, très peu abondant, est homogène et se teint faiblement par les couleurs d'aniline acides.

2° Des mononucléaires. Ce sont de grosses cellules de 15 à 20 μ de diamètre, à noyau vésiculeux, généralement périphérique, souvent ovalaire ; il semble dénué de filaments chromatiques solides n'occupe qu'une partie, (un tiers ou une moitié) du volume cellulaire. Le protoplasma se colore facilement par les couleurs acides ou basiques.

3° Des formes intermédiaires. Entre les deux types cellulaires précédents, on peut constater toutes les transitions dans la numération, on se trouve souvent gêné pour classer une cellule parmi les lymphocytes ou les mononucléaires. Certains auteurs classent ces leucocytes sous le nom de petits *leucocytes mononucléaires*. Elles ne diffèrent des lymphocytes que par l'existence d'une couche un peu abondante de protoplasma.

Un certain nombre de mononucléaires possède un noyau échancré ou réniforme, tout en conservant ses caractères

de coloration. Il ne faut pas hésiter à les séparer des polynucléaires pour les ranger dans la classe précédente.

4° Des polynucléaires. Ce sont des cellules de 10 à 20 μ environ, possédant un noyau polylobé, qui se présente sous des apparences très diverses, et figure soit un S, soit un H, un Y, un E, un Z, etc. Mais en général, le noyau étant unique, la dénomination de polynucléaire est mauvaise, quoique conservée par l'usage. Ce noyau fixe énergiquement les couleurs basiques ; les masses chromatiques sont réunies par des filaments grêles, également bien colorables. Le protoplasma des polynucléaires est très différencié ; on ne peut le teindre par les colorants basiques, même ceux qui, comme la thionine, ne sont pas franchement basophiles ; il se colore mal également par les solutions acides, sauf l'éosine, qui le teint en rose.

Ces leucocytes polynucléaires renferment dans leur protoplasma des granulations neutrophiles, granulations d'*Ehrlich*, que décèle le mélange tri-acide.

5° Des Eosinophiles. Ce sont des cellules arrondies plus volumineuses que les polynucléaires, dont elles diffèrent profondément. Leur noyau est généralement formé de deux ou trois masses arrondies, par lesquelles il ne rappelle qu'au premier abord celui des polynucléaires. En effet ces masses sont vésiculeuses, remplies de chromatine liquide, peu colorables. Ces masses sont réunies entre elles par un filament chromatique très grêle.

Le protoplasma de ces cellules renferme de grosses granulations arrondies, de volume très uniforme, régulièrement rangées les unes près des autres ; ces granulations

fixent avec énergie les couleurs acides d'aniline, telles que l'éosine ou l'orange. Ces granulations semblent limiter la périphérie de la cellule.

6° On a encore signalé dans le sang normal une dernière variété de leucocytes, les *mastzellen* ; mais elles y seraient d'une extrême rareté et tous les auteurs n'admettent pas que son existence dans le torrent circulatoire soit physiologique. Ce sont de grandes cellules mononucléaires dont le protoplasma reste incolore et clair par les couleurs acides, tandis qu'il se montre chargé d'un grand nombre de granulations acides de couleurs basiques et qui prennent des teintes variant du rouge au violet foncé sous l'influence de la thionine.

Telles sont les formes cellulaires qu'on rencontre dans le sang de l'homme. Elles y existent dans des proportions définies et constantes.

C'est ce que MM. *Leredde* et *Læper* ont heureusement dénommé l'équilibre leucocytaire.

Chez l'homme sain, on constate :

Polynucléaires : 60 (*Jolly*).. 66 (*Leredde* et *Besançon*).

Mononucléaires { 38 — 34 — —

Lymphocytes... {

Éosinophiles... 1 à 2 — 1 à 2. — —

Chez le vieillard, d'après *Jolly*, la proportion des polynucléaires augmente légèrement ; elle est plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte et les mononucléaires prédominent. Pendant la digestion, les leucocytes augmentent de nombre et l'on peut constater une poly-

nucléose marquée. Chez un adulte sain, les polynucléaires passaient de 70 0/0 à 78 0/0 et 80 0/0 deux heures après le déjeuner (*Leredde et Lœper*).

Le surmenage produit également un polynucléose (*Ehrlich et Lazarus*). Aussi ne doit-on jamais étudier l'équilibre leucocytaire sinon le matin à jeun, comme nous l'avons fait.

Toutes les fois qu'il y a en circulation plus de 70 0/0 ou moins de 60 0/0 de polynucléaires, plus de 40 0/0 ou moins de 30 0/0 de mononucléaires ou lymphocytes, pas d'Éosinophiles ou plus de 3 à 4 0/0, il existe un état pathologique. (*Leredde et Besançon*).

L'augmentation des polynucléaires appartient aux infections aiguës ; la mononucléose caractérise les infections chroniques (syphilis, leucémie).

Enfin l'éosinophilie se voit dans de nombreuses affections, la lèpre, la leucémie, la syphilis, l'asthme et certaines maladies cutanées, telles que la maladie de *Dühring*. Expérimentalement, on a pu reproduire l'éosinophilie au cours d'intoxications.

Origine des leucocytes. — On retrouve dans les organes hématopoïétiques les leucocytes que l'on trouve dans la circulation. Les lymphocytes se trouvent partout dans la moelle osseuse, la rate et les ganglions. Les mononucléaires, stade adulte de la forme précédente, se forment partout où les lymphocytes existent et peut-être même dans le sang.

Le polynucléaire ne se rencontre que dans les vaisseaux et la moelle osseuse, où il est vraisemblable qu'il prend naissance. Chez l'homme, on n'observe pas de transition

entre lui et les globules blancs. Ce n'est pas une cellule lymphatique.

L'éosinophile n'est abondant en dehors du sang que dans la moelle osseuse, et l'on doit admettre avec *Ehrlich* qu'il y est formé. On ne le trouve normalement qu'en très petite quantité dans la rate et les ganglions (*Labbé*) (1).

Nous n'avons pas à entrer dans l'étude physiologique de ces diverses formes cellulaires. *Metchnikoff*, *Jolly*, considèrent que les polynucléaires, les éosinophiles, les grands mononucléaires sont doués de mouvements amiboïdes et de propriétés phagocytaires.

Nous devons borner notre travail à la description anatomopathologique des globules blancs dans les anémies en général et la chlorose en particulier.

(1) LABBÉ. Th. Paris 1898. Etude des ganglions lymphatiques dans les infections aiguës.

LES LEUCOCYTES DANS LA CHLOROSE

Les leucocytes subissent des modifications manifestes dans la chlorose. C'est du moins l'avis de MM *Gilbert* et *Émile Weil* que nous adoptons pour notre part.

Voici d'ailleurs en substance les conclusions auxquelles arrivent ces auteurs dans un travail présenté par eux à la Société de Biologie.

Leurs recherches poursuivies sur cinq cas de chlorose vraie, leur ont toujours montré des altérations portant sur différents éléments.

Le nombre des leucocytes peut être augmenté ou diminué : ils ont trouvé dans la chlorose vraie 3658, 4700, 6510, 9920, 9455 globules blancs. Ainsi sur cinq cas examinés à plusieurs reprises à jeun, les numérations ont indiqué un chiffre normal 1 fois, 2 fois de la leucopénie, deux fois une véritable leucocytose.

Le rapport des formes leucocytaires entre elles peut être changé. Au lieu de la formule normale (65 à 70 polynucléaires, 30 à 35 mononucléaires, 1 à 2 éosinophiles pour 100), ils ont, dans les deux cas de leucopénie, trouvé une diminution des polynucléaires du sang et une augmentation de mononucléaires (polynucléaires 55,9 0/0 et mononucléaires 50 0/0). Dans les trois autres cas, les polynucléaires oscillaient entre 62, 65 et 70 : 62, 65 dans

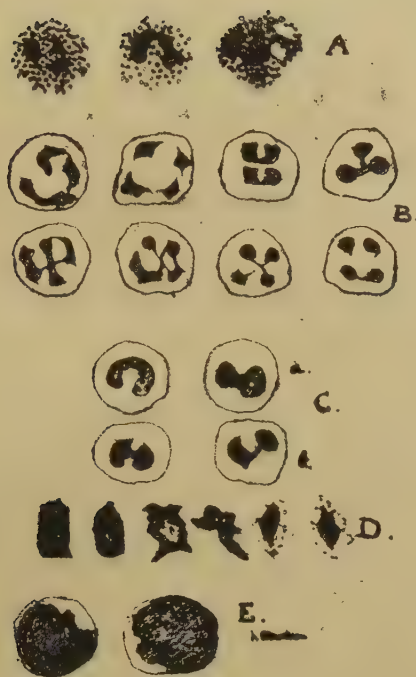
le cas où les leucocytes s'élevaient à 65,10, — 70,35, 70,42, 72,37 dans les deux cas où les leucocytes dépassaient le nombre de 9500. C'est dire que la leucocytose que nous avons rencontrée était due à une polynucléose. Les leucocytes éosinophiles peuvent se montrer en nombre variable ; leur proportion est souvent normale : 1,85 0/0, — 2,8 0/0, — 1,48 0/0. D'autres fois, leur nombre est au contraire diminué. Dans un cas, où l'on comptait 6500 leucocytes, sur 500 leucocytes, on n'en rencontra pas un seul ; dans un cas de 9455, leur proportion était seulement de 0,65. Par contre, ils sont parfois augmentés : dans un cas où les numérations indiquaient de la leucocytose 9615, leur pourcentage était de 3,58.

Von Noorden (1) a observé dans deux cas de chlorose une éosinophilie de 9 0/0 à la suite d'absorption de camphre. Il n'a pas rencontré cette réaction dans d'autres cas, ce qui prouve que l'éosinophilie n'est pas seulement fonction de la nature du corps toxique ingéré, mais aussi de la susceptibilité du milieu sanguin chez l'individu. *Leredde* (2) a observé de même l'éosinophilie avec des lésions cutanées, à la suite d'ingestion d'iodure de potassium.

Même quand les leucocytes sont en quantité et en proportion normales, on peut constater des altérations cellulaires. Les leucocytes de la chlorose ne sont pas plus des leucocytes normaux que l'hématie chlorotique n'est un

(1) NOORDEN. Cité par Ehrlich et Lazarus dans « *die Anæmie* ».

(2) LEREDDE. *Hématodermites d'origine toxique*. n° 106, 28 déc. 1898. *Presse médicale*.



- A. Eosinophiles pathologiques.
 B. Polynucléaires à noyaux anormaux.
 C. Formes de transition entre mononucléaires (a)
 et polynucléaires (b).
 D. et E. Formes leucocytaires anormales.

globule rouge normal. Enfin, non-seulement on peut constater des changements pathologiques des globules blancs ordinaires, mais des formes peuvent apparaître dans le torrent circulatoire que normalement on n'y rencontre pas (*A. Gilbert et Émile Weil*).

1° Éosinophiles

Les modifications les plus constantes sont celles qui frappent les cellules éosinophiles. C'est en effet une des formes leucocytaires qui présente habituellement l'aspect le plus constant. Au lieu du noyau formé de deux masses nucléaires de dimensions à peu près égales, arrondies ou ovalaires, réunies ou non par un filament chromatique grêle, on voit ici bien souvent des cellules à noyau contourné comme celui des polynucléaires; quelquefois ce noyau est encore plus découpé et irrégulier. Sa coloration ne se fait plus uniformément; au lieu de se teindre en clair par l'hématine et les couleurs basiques comme de la chromatine liquide, il se colore souvent davantage et se montre un peu granuleux. Il se rapproche de celui des éosinophiles leucémiques, de ceux que *Jolly* a figuré dans sa thèse, d'autre part, les granulations protoplasmiques acidophiles, au lieu de remplir de leur gros grains réguliers tout le volume de la cellule peuvent s'accumuler dans un point, être clairsemées dans d'autres; elles sont enfin de volume et de teintes dissemblables. Les éosinophiles rencontrés étaient volumineux; il n'y en avait pas de petits ou de mononucléés. Enfin, dans les préparations à

la thionine, le protoplasma de ces cellules se colorait plus qu'il ne fait d'ordinaire, dessinant en clair, laissant en blanc les places occupées par les granulations.

2° Mononucléaires et Lymphocytes

Les leucocytes sont en général peu modifiés. Les globulins et les grands mononucléaires étaient plus abondants par rapport aux mononucléaires de moyen volume. Un tel fait mérite d'être cité : le protoplasma de ces cellules, tout au moins d'un certain nombre, fixait plus fortement les matières colorantes : par l'éosine, la thionine, la gomme iodée, leur protoplasma se teintait plus que normalement. On ne peut guère interpréter ce phénomène qu'en admettant une surcharge du corps cellulaire par l'hémoglobine. Cette surcharge d'ailleurs a été décrite par M. le professeur *Hayem*, dans les leucocytes de l'anémie pernicieuse et des anémies symptomatiques intenses. Ces leucocytes peuvent être confondus avec des normoblastes, c'est-à-dire, avec des globules rouges nucléés de la petite variété, qui se voient dans la circulation chez les malades très anémiés, mais leur noyau n'est jamais aussi foncé et uniforme, leur protoplasma aussi coloré que celui de ces globules rouges. La présence des normoblastes dans le sang, signalé par *Hammerschlag*, *Ehrlich*, n'était pas admise jadis en France ; actuellement, on reconnaît leur existence. MM. *Hayem*, *Dominici* (1) les ont vu dans la chlorose et

(1) DOMINICI. Le normoblaste, *Arch. générales de Médecine* 1898.

les anémies de l'adulte ; ils sont plus fréquents et plus abondants toutefois chez l'enfant.

Cette même surcharge hémoglobinique se retrouve dans les polynucléaires. M. *Hayem* l'a constaté comme MM. *Gilbert* et *Weil*. Il ne saurait être question d'artifice de préparation, parce que cette surcharge ne se trouve non pas sur tous les polynucléaires, mais sur un petit nombre seulement ; qu'elle existe également pour les formes mononuclées. Enfin, dans le sang des malades ordinaires fixé de même façon, par le réactif de *Nikiforoff*, la surcharge colorante par la gomme iodée, l'éosine, la thionine ne se produit point. Il est donc tout à fait improbable que cette apparence soit due à une mauvaise fixation des granulations neutrophiles des polynucléaires, d'autant que les leucocytes mononucléaires sont dépourvus de granulations.

3° Polynucléaires.

Il est beaucoup plus difficile d'apprécier les modifications du noyau des polynucléaires, qui, à l'état normal est si multiple, si capricieux dans sa forme et son aspect. D'une façon générale, l'on peut dire qu'au lieu du leucocyte à noyau ou boudin dont les renflements sont peu volumineux, et les étranglements peu grêles, et qu'on trouve avec le plus d'abondance dans le sang normal, on rencontre dans la chlorose surtout des polynucléaires à noyau extrêmement irrégulier.

Ce sont des formes en rosace, en trèfle à trois et quatre

feuilles, dont les masses nucléaires, réunies par un fin filament chromatique, étaient gonflées, vésiculeuses et se rapprochaient par l'élection colorante du noyau de l'éosinophile. Parfois les masses nucléaires étaient complètement séparées.

4° Formes de transition.

MM. A. *Gilbert* et E. *Weil* ont presque constamment trouvé dans le sang des chlorotiques des formes de transition entre les mononucléaires, formes extrêmement rares dans le sang normal. Elles sont parfois ici assez abondantes. Parmi ces cellules, les unes ont un noyau clair, dont l'élection colorante est plutôt celle du mononucléaire, les autres, un noyau foncé et granuleux analogue à celui des polynucléaires.

5° Formes anormales.

Dans quatre cas sur cinq, l'existence des formes anormales fut constatée. Elles sont analogues à celles que M. *Leredde* a rencontrées dans le sang de ses hémato-dermites, et si elles ne se voient pas d'ordinaire dans le torrent circulatoire, on les trouverait au contraire dans la moelle des os (*Dominici*). Souvent peu abondantes, elles s'élevaient dans un cas jusqu'à 3 pour 100.

Ce sont :

a) Une forme à noyau ovalaire, plus colorable que celui

des mononucléaires. A première vue, ce noyau semble nu, mais avec beaucoup d'attention, on retrouve autour un piqueté presque imperceptible de granulations acido-philés semées à distance.

M. *Hayem* a retrouvé également cette forme cellulaire. « Il y a parfois, dit-il, abondance insolite d'éléments constitués par un noyau très colorable et très granuleux, entouré d'un disque protoplasmique à peine visible, se colorant légèrement par l'éosine ».

b) Des éléments irréguliers, mal délimités, avec ou sans longs prolongements, formés d'un réseau plus ou moins doux, coloré faiblement par les colorants nucléaires.

c) Enfin, des cellules volumineuses, de la taille des grands mononucléaires, dont le protoplasma se teinte à peine par l'éosine, et qui contiennent un noyau énorme, arrondi ou échanuré, mal délimité, se colorant faiblement et remplissant presque toute la cellule.

M. *Hayem* signale aussi ces grands globules blancs hypertrophiques, qui offrent une certaine analogie avec les globules blancs gigantesques décrits par lui dans la leucémie ; mais dans la chlorose, ils n'acquièrent pas les dimensions énormes qu'ils présentent dans la leucémie.

Telles sont les formes anormales et les changements pathologiques que présentent les globules blancs dans la chlorose. Jusqu'à ce jour, on n'avait décrit dans cette affection que des modifications des globules rouges et du sérum. On peut désormais admettre que la chlorose affecte au contraire la totalité des éléments du sang.

Nous rapportons d'une façon brève les observations que

nous ont communiquées MM. *A. Gilbert* et *Emile Weil*, en insistant seulement sur l'étude des leucocytes.

OBSERVATION I. — Sag..., 16 ans, journalière, entrée le 10 janvier 1899 à l'hôpital Broussais.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort bacillaire à 19 ans. Mère bien portante. Deux sœurs mortes de méningite à l'âge de 8 mois et de 4 mois.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — A fait une broncho-pneumonie à 4 ans. Pas d'autres maladies. N'est pas encore réglée.

ÉTAT ACTUEL. — Se plaint de douleurs précordiales, d'essoufflement, et de se fatiguer rapidement.

Pâleur des téguments et des muqueuses.

Pas de troubles digestifs, bon appétit; — pas de constipation.

Foie et rate normaux.

Rien dans l'urine que de l'urohématine.

Rien de pathologique du côté de l'appareil respiratoire.

APPAREIL CIRCULATOIRE : — Pouls régulier et normal : 75.

Souffle dans les veines jugulaires.

Pointe du cœur dans le cinquième espace. A la base, on perçoit un très léger souffle systolique tant au foyer aortique qu'au foyer pulmonaire.

EXAMEN DU SANG.

13 janvier.	N. G. R :	4.984.000
	R . . . :	1.569.881
	V . . . :	0.32
	G. B . . :	9.920

Les préparations montrent que les hémato blastses existent en très grand nombre.

La numération des formes leucocytaires donne .

Polynucléaires.	71.35
Mononucléaires.	27.63
Eosinophiles.	1.52

Ce dosage a été pratiqué pendant la digestion à 2 heures de l'après-midi.

Les suivants ont été faits à jeun.

15 janvier.	Glob. blancs.....	89.12
	Polynucléaires.....	70.42
	Mononucléaires.....	28.18
	Éosinophiles.....	1.40

Il existe, en outre, des altérations des globules blancs et des formes anormales.

a). — Un certain nombre de polynucléaires ont des noyaux gonflés, presque vésiculeux ; les formes en trèfle, en rosace, sont fréquentes.

b). — Pour les mononucléaires, on trouve quelques formes à grand noyau très-clair, entouré d'un protoplasma flou à peine coloré. Quelques mononucléaires très-colorés par l'éosine.

22 janvier.	G R.....	4.030.000
	G B.....	9.615
	Polynucléaires...	66 80
	Mononucléaires..	29 62
	Éosinophiles.....	3 58

Il y existe une surcharge hémoglobique légère du protoplasma de quelques mononucléaires et de quelques polynucléaires.

Parmi les polynucléaires, 21 0/0 nous ont paru être complètement normaux, tandis que 79 0/0 semblaient s'éloigner du type normal par quelques points autant qu'il est possible d'en juger pour un leucocyte aussi multiple d'aspect.

Dans les 29,62 de mononucléaires, nous avons fait rentrer deux groupes de leucocytes anormaux ; il y avait 1,78 0/0 de leucocytes géants et 1,19 de mononucléaires rentrant dans ce qu'on a appelé les formes de transition.

RÉSUMÉ. — En résumé, dans ce cas, où des modifications de leucocytes normaux furent constatés ainsi que l'existence de formes anormales, aux multiples numérations, on trouve de façon

constante une leucocytose légère, qui était due surtout aux polynucléaires. Les éosinophiles, qui étaient au début en proportion normale, étaient plus tard très augmentés, encore que la malade n'eût été soumise à aucun traitement.

Il semble donc que l'équilibre leucocytaire puisse, dans la chlorose, se modifier assez facilement et dans un temps relativement court.

OBSERVATION II. — Chlorotique simple, âgée de 20 ans, soignée par le docteur *Eeredde*, qui a bien voulu, à la prière de *M. Weil*, examiner son sang et lui a transmis la note suivante :

$$G. R = 3.740.000$$

$$V = 0,30$$

$$G. B = 4.700$$

Le pourcentage donne les proportions suivantes :

Polynucléaires..... 55,9

Mononucléaires..... 41,3

Éosinophiles..... 2,8

En somme, leucopénie légère avec mononucléose et diminution du nombre des polynucléaires.

Pas de formes anormales.

Peut-être les noyaux des polynucléaires sont-ils plus irréguliers qu'à l'état normal, plus fragmentés et ont-ils les filaments plus étriqués que les polynucléaires d'individus sains.

Ce qui est certain, c'est l'altération des éosinophiles : les granulations sont irrégulièrement distribuées ; elles manquent en certains points, se tassant en d'autres. Cependant, il existe des éosinophiles normaux.

Sur des préparations fixées à l'alcool éther et colorées par l'hématéine-éosine, les mononucléaires paraissent sains.

OBSERVATION III. — Bad..., 15 ans, relieuse, entrée à l'hôpital Broussais le 10 janvier 1899.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père en bonne santé.

Mère morte bacillaire. Une sœur bien portante.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Rougeole à 20 mois, au cours de laquelle serait survenue une complication cardiaque. En effet, la malade n'a jamais pu courir, ni sauter à la corde. Souvent crises de palpitations et d'essoufflements.

A été forcée de cesser son travail il y à six semaines. Perd ses forces et se plaint de céphalée.

Réglée à 14 ans ; depuis 5 mois, ses époques n'ont pas paru.

ETAT ACTUEL. — La malade est très-pâle et anémiée. Acné, comédons, du front et du nez, très-intense.

Rien à signaler du côté de l'appareil respiratoire, si ce n'est la dyspnée d'effort.

Appétit normal ; digestions bonnes ; pas de constipation.

Foie et rate normaux.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine, de l'indican seulement.

Le pouls est régulier et égal : 80 pulsations.

Bruit de souffle dans les veines jugulaires.

Le cœur a sa pointe dans le troisième espace, à deux centimètres en dedans du mamelon.

Souffle au premiers temps à la pointe, en jet de vapeur, se propage dans l'aisselle. — Deuxième bruit assez sourd.

4 mars. — L'état général est devenu meilleur. La malade a augmenté de trois kilos depuis son entrée, quoiqu'elle ait fait intercurramment dans le service une angine catarrhale en fin février.

L'appétit est devenu plus fort ; les téguments sont plus colorés.

Les maux de tête, moins fréquents, persistent toujours.

Examens du sang.

16 janvier.	N. G. R. = 2.697.000
	G. R. = 1.108.153
	V. G. = 0.50
	G. B. = 6.610
25 janvier.	N. G. R. = 2.720.000
	G. B. = 6.735

Les lésions des globules blancs sont celles d'une anémie intense.
La numération des globules blancs donne :

Polynucléaires.....	62,65
Mononucléaires.....	37,35

Sur 500 globules comptés, on ne rencontre pas de leucocytes éosinophiles ; à une autre numération, on trouve :

Polynucléaires.....	64,5
Éosinophiles.....	0,5
Mononucléaires.....	35

Le chiffre des leucocytes est donc normal ; et les proportions de formes entre elles n'offrent de particulier que la rareté des éosinophiles.

La surcharge des mononucléaires et des polynucléaires en hémoglobine était très marquée.

Beaucoup de polynucléaires offraient des noyaux un peu anormaux.

On n'a pas noté de formes leucocytaires anormales.

OBSERVATION IV. — Prad..., 24 ans, domestique, entrée le 25 janvier 1899 à l'hôpital Broussais.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Nuls.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — N'a jamais été malade jusqu'à

GRILLON

3

l'âge de 17 ans. A ce moment devient anémique. Grande faiblesse des jambes, étourdissements fréquents.

Réglée depuis l'âge de 16 ans; a souvent des hémorrhagies abondantes.

DÉBUT DE LA MALADIE. — Il y a un an et demi, métrite pour laquelle elle reste 6 semaines à l'hôpital et sort guérie. Elle reprend son travail, mais il y a 2 mois, commence à souffrir de l'estomac : douleurs violentes avec exacerbations et irradiations dorsales. — Céphalées fréquentes.

EXAMEN DE LA MALADIE. — Faciès pâle et légèrement terreux. Grande décoloration des téguments et des muqueuses.

APPAREIL CIRCULATOIRE. — Pouls régulier et bondissant. Pas de souffle dans les veines du cou.

Pas de souffle cardiaque. Rien qu'un léger dédoublement du deuxième bruit à la pointe.

APPAREIL RESPIRATOIRE. — Depuis 15 jours, la malade tousse un peu le matin. Rien à l'auscultation du poulmon.

APPAREIL DIGESTIF. — Appétit nul. Pas de vomissements, mais nausées après le repas. Légère constipation.

Rien au foie et à la rate,

Un peu d'indican et d'urohématine dans les urines.

EXAMEN DU SANG.

17 janvier. N. G. R. = 4.355.000 5 février 4.324.320

G. R. = 1.583.070

V. G. = 0,36

G. B. = 9.455 9.627

Les altérations du sang sont bien celles de la chlorose. Poikilocytose peu marquée. Charge très diverse d'hémoglobine des globules rouges.

Surcharge hémoglobinique des leucocytes.

On peut constater quelques polynucléaires à noyaux anormaux. Presque tous les éosinophiles ont les déformations décrites plus

haut. Quelques formes anormales : on trouve le noyau allongé entouré d'un piqueté acidophile.

La numération des diverses formes de leucocytes donne les proportions suivantes :

27 janvier.	Polynucléaires.....	70,35
	Éosinophiles.....	0,65
	Mononucléaires.....	27,70
	Formes anormales.....	1,30

Parmi les polynucléaires, il y en a seulement 3 sur 100 qui sont véritablement tout à fait anormaux.

Formes de transition nombreuses entre mononucléaires et polynucléaires.

5 février.	Polynucléaires.....	69,2
	Éosinophiles.....	1,1
	Mononucléaires.....	27,32
	Formes anormales.....	2,38

Dans ce cas, il y a une polynucléose véritable.

OBSERVATION V. — Sim..., 17 ans, mécanicienne, entre en juin 1898 à l'hôpital Broussais.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Nuls.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — A eu la rougeole étant enfant.

Réglée à 14 ans. C'est à cette époque qu'elle devient anémique. Ses règles furent toujours douloureuses et irrégulières. Elles venaient parfois deux fois dans le mois et étaient de véritables ménorrhagies. Entre ces pertes, leucorrhée.

Depuis cinq mois, grande fatigue ; palpitations et essoufflement au moindre effort. Céphalées fréquentes. Se plaint de points de côté, du côté droit du thorax.

ÉTAT ACTUEL. — Grande pâleur des téguments et des muqueuses.

L'appétit est très capricieux, plutôt diminué. Digestions lentes et pénibles. La langue est blanchâtre. Pas de constipation.

Foie et rate normaux.

L'auscultation du poumon fait élever des doutes sur l'intégrité du sommet droit, où la respiration est un peu obscure, mais la malade respire mal, et il n'y a pas de changements à la percussion.

Le pouls est régulier : 80 pulsations. — Souffle dans les veines du cou et frémissement cataire. Pas de souffle au cœur ; dédoublement du deuxième bruit à la pointe.

Les urines claires ne contiennent qu'un peu d'indican.

EXAMEN DU SANG.

13 juin.	N. G. R. = 4.980.000
	R. G. = 2.659.565
	V. G. = 0,53
	G. B. = 5.990

On n'a pas étudié particulièrement l'état des globules blancs.

La malade sort de l'hôpital au commencement d'août, elle y rentre le 20 décembre 1898, ne pouvant plus faire aucun travail.

L'examen physique donne les mêmes résultats, et les mêmes constatations que précédemment.

EXAMEN DU SANG.

23 décembre 1898.	G. R. = 3.906.000
	R. G. = 1.662.320
	V. G. = 0,43
	G. B. = 3.658
3 janvier 1899.	G. R. = 4.021.700
	G. R. = 4.125

Poikilocytose légère ; charge très diverse d'hémoglobine, des hématies. La numération des globules blancs donne le pourcentage :

23 décembre.	Polynucléaires.....	50
	Éosinophiles.....	1,85
	Mononucléaires.....	48,15

5 janvier.	Polynucléaires.....	54,31
	Éosinophiles.....	1,90
	Mononucléaires.....	43,79

En somme, dans ce cas, il y a non seulement leucopénie, mais encore inversion de rapport des polynucléaires et des mononucléaires, comme *Leredde* l'avait constaté dans notre Observ. II ; mais l'inversion est ici plus forte.

Quelques éosinophiles et polynucléaires sont normaux.

Mais on ne trouve pas de formes anormales de leucocytes, au troisième examen du sang, alors qu'au deuxième, quelques leucocytes à noyau ovalaire très coloré et piqué périphérique acidephile avaient été constatés.

Telles sont les altérations et modifications que subissent les leucocytes dans la chlorose. Dans tous les cas examinés, elles ont été constatées. Mais il faut bien savoir que ces changements quantitatifs et qualificatifs ne sont pas fixes. « On observe, dit M. *Hayem*, de grandes variations d'un cas à l'autre, et même dans les préparations faites à quelques jours de distance avec le sang d'un même malade ». Nous partageons avec M. *Hayem*, avec M. *Gilbert* cette manière de voir. Dans un cas, par exemple, où, à un premier examen, fut constaté la présence de formes leucocytaires anormales, ces cellules ne purent plus ensuite être retrouvées. D'autre part, jamais les globules blancs ne sont tous porteurs d'altérations nucléaires ou protoplasmiques ; à côté de leucocytes pathologiques, on peut toujours en noter un plus ou moins grand nombre de tous points normaux.

Toutes ces altérations enfin disparaissent lors de la guérison de l'affection.

S'il est intéressant de constater des lésions de leucocytes dans la chlorose, l'étude n'en offre d'importance qu'au point de vue anatomique et doctrinal; au contraire, la recherche des modifications quantitatives donnera peut-être des renseignements curieux au point de vue sémiologique. Les chloroses avec leucocytose diffèrent vraisemblablement des chloroses qu'accompagne la leucopénie; il existe une chlorose avec éosinophilie. Quelles sont les causes déterminantes de ces réactions leucocytaires? Quelles en sont les causes prédisposantes? Ce sont là des points qui méritent d'être étudiés; et par cette étude sémiologique intéressante on peut espérer qu'on arrivera à des résultats utiles pour la clinique et la thérapeutique.

LES LEUCOCYTES DANS L'ANÉMIE PERNICIEUSE PROGRESSIVE

Les lésions des globules blancs dans la maladie de *Biermer* sont beaucoup plus manifestes encore que dans la chlorose. Elles sont d'ailleurs de même ordre, mais plus intenses. Aussi avaient-elles été bien vues, sinon approfondies par les auteurs.

Voici comment s'exprime à leur endroit le professeur *Hayem* : « Le chiffre absolu des globules blancs, loin d'être augmenté, est le plus souvent un peu diminué. Il peut y avoir également un ralentissement dans la formation de ces éléments. Ceux-ci sont d'ailleurs presque toujours altérés. Dans quelques cas, les petits éléments de la première variété (lymphocytes) sont plus nombreux qu'à l'état normal ; mais on peut également trouver les leucocytes de la seconde variété plus ou moins nettement hypertrophiés. On note aussi parfois un certain état de mollesse et d'amincissement du disque protoplasmique, qui peut être creusé d'espaces vacuolaires.

J'ai remarqué encore que, dans certains cas, quelques globules blancs renferment une petite proportion d'hémoglobine, particularité qui s'observe d'ailleurs dans toutes les anémies extrêmes.

Enfin, j'attirerai l'attention sur une observation faite par

Litten (1). Chez deux jeunes femmes, il vit survenir une leucocytose intense, mais passagère dans le cours de l'anémie pernicieuse ».

Nous donnons, en résumé, les observations d'anémie pernicieuse rapportées par le professeur *Hayem*.

OBSERVATION I. — Femme F..., 62 ans, sans profession, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 2 décembre 1881.

Symptômes de faiblesse extrême et diarrhée ayant débuté trois semaines auparavant. Pâleur extrême, Appétit conservé. La diarrhée et la faiblesse vont sans cesse en augmentant. — Œdème des membres inférieurs. Délire furieux le 5 janvier 1882 et mort.

EXAMEN DU SANG.

23 décembre 1881.	N. = 1.101.600
	H. = 40.300
	B. = 1,860
	G. = 1.09
	R. = 1.108.153
30 décembre.	N. = 868.000
	H. = 24.800
	B. = 2.790
	G. = 1,1
	R. = 1.000.000

On constate l'existence de quelques globules rouges à noyau. Quelques globules blancs contiennent de l'hémoglobine.

RÉSUMÉ. — Outre la surcharge d'hémoglobique des globules blancs, on ne trouve noté que leur excessive diminution numérique. L'étude des variétés cellulaires n'a point été faite.

(1). LITTEN. Zür pathologie des Blutes. Berl. Klin. Woch. n° 27. S. 463. 1883.

OBSERVATION II. — E..., 20 ans, femme de chambre, entrée le 24 octobre 1883, à l'hôpital Saint-Antoine. Devient enceinte au mois de février 1883, perd peu à peu ses forces, vomit et devient anoréxique. Trois semaines avant la délivrance, diarrhées profuses, (20 selles par jour). Accouche le 11 octobre avant terme d'un enfant normal.

A son entrée, grande faiblesse, pâleur et troubles digestifs.

Diarrhée et fièvre : 40°.

La malade est traitée par la liqueur de *Fowler* et la transfusion du sang.

La mort survient le 1^{er} mars après une somnolence continuelle dont on ne peut tirer la malade.

De très nombreux examens du sang sont joints à l'observation surtout des numérations.

L'étude des lésions qualitatives des globules n'a pas été faite.

Les leucocytes étaient plutôt diminués de nombre.

En novembre, on trouve successivement : 6.200, 3.936, 3.255, 3.580, 6.510, 7.380, 5.205, 5.530, 6.835, 5.000, 2.600, 4.030, 2.925, 3.580, 6.580, 2.375, 2.600, 3.580, 5.530, 3.100, 3.905, 7.665. En décembre, 4.780, 2.610, 5.050, 5.205, 5.850, 5.235, 5.850, 4.880, 3.505, 2.275, 4.230, 3.255, 2.600, 6.510, 3.580, 4.500, 8.135, 9.935. En janvier : 12.084, 10.720, 19.037, 2.480, 2.100, 1.947, 7.462.

RÉSUMÉ. — Les leucocytes sont plutôt diminués de nombre d'une façon générale, mais subissent des variations assez grandes dont la cause n'apparaît pas bien.

Un point à signaler est le suivant : à la suite de la transfusion, qui fut pratiquée à deux reprises, en même temps que s'élevait le nombre des globules rouges et des hémato blastses, il y avait une augmentation numérique des leucocytes.

La première fois les leucocytes s'accrurent de 5.530 à 6.835 dans le cours de la même journée pour retourner le lendemain à 5.000 ; — la deuxième fois, ils passèrent de 2.925 à 3.580 le soir, et 6.580 le lendemain pour reprendre deux jours après le taux de 2.275.

Ce relèvement de la fonction leucopoiétique produit par la transfusion, quoique très passager, est intéressant à noter, car il fut concomittant d'un ébauché de réparation hématique.

OBSERVATION III. — C..., 67 ans, couturière, entre le 14 mars 1887 à Saint-Antoine ; ménopause à 53 ans. Depuis un an, sans cause apparente, perd ses forces et l'appétit.

Amaigrissement et œdèmes. Depuis trois semaines, vomit tout ce qu'elle prend.

Le diagnostic d'anémie pernicieuse est porté.

La grande faiblesse et l'anémie augmentent ; diarrhée et vomissements. La malade entre dans un état de torpeur d'où on ne peut la tirer et meurt le 12 avril.

Dans cette observation, les globules blancs s'élevaient le 15 mars à 2.480 et le 22 mars à 3.084.

RÉSUMÉ. — On n'a noté dans ce cas rien d'autre que cette leucopénie.

OBSERVATION IV. — B. M., tailleur, 52 ans, entre le 6 avril 1881 à Saint-Antoine. Il s'agit dans cette observation d'un malade atteint d'anémie pernicieuse progressive qui est sorti amélioré de l'hôpital.

Les numérations des globules blancs ont donné 1.264, 3.000, 3.600, 2300 1550. Un certain nombre d'entre eux renferme de l'hémoglobine.

Telles sont en résumé les observations d'anémie pernicieuse rapportées par le professeur *Hayem*, et l'on trouve déjà la description d'un certain nombre de modifications pathologiques des leucocytes. Nous rapportons une observation inédite bien intéressante d'anémie pernicieuse progressive, qui nous est communiquée par M. *Émile Weil*,

interne des hôpitaux. Il s'agit d'un malade de la ville, soigné par le docteur *Lannois*, médecin de l'hôpital Hérold, chez lequel furent pratiqués deux examens du sang.

OBSERVATION INÉDITE.

M. B..., 53 ans, négociant.

ANTECÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père rhumatisant, âgé de 68 ans, bien portant. Mère morte de bronchite à 60 ans.

ANTECÉDENTS PERSONNELS. — N'a jamais fait aucune maladie. Très migraineux.

Pas d'antécédents alcooliques ; pas de syphilis.

Le début de la maladie a été très insidieux. Depuis 18 mois, le malade a beaucoup vieilli et maigri. Mais la faiblesse et la fatigue générales qui se montrèrent depuis 4 mois, se sont fortement accrues en novembre 1879 ; le 1^{er} décembre, le malade fut obligé de s'aliter.

ÉTAT ACTUEL. — 17 décembre. Le malade est d'une pâleur cireuse ; la faiblesse est grande et va sans cesse croissant. Il se plaint de vertiges et n'a subi aucune hémorrhagie.

L'appétit, jadis excellent, n'a pas disparu ; il est seulement affaibli. Pas de vomissements, pas de diarrhée. Les fonctions intestinales se font régulièrement.

Le foie est plutôt un peu petit, arrive à peine au rebord costal. La rate n'est pas perceptible.

Rien à signaler du côté de l'appareil respiratoire.

Pas de souffle au cœur. Pouls : 132. — Souffle dans les veines du cou.

Les ganglions du cou, de l'aisselle, etc., ne sont pas augmentés de volume.

Pas de douleurs osseuses.

Les urines sont pâles, contiennent seulement de l'urohématine.

TRAITEMENT. — Liqueur de *Fowler* à l'intérieur et opothérapie médullaire.

Malgré le traitement, la faiblesse va augmentant et le malade meurt le 30 décembre.

EXAMENS DU SANG pratiqués par M. *Weil*.

A la piqûre, le sang est très pâle et le sérum s'en sépare rapidement comme dans les anémies intenses. La piqûre donne peu de sang et celui-ci s'arrête vite de couler.

NUMÉRATION :

7 décembre 1898	N. = 1.271.000
	R. = 985.025
	V. = 0,77
	G. B. = 5.735
17 décembre 1898	N. = 1.069.500
	R. = 738.769
	V. = 0,7
	G. B. = 5.437

EXAMEN DU SANG FRAIS. — Les globules ne s'empilent guère. Les globules sont d'une très grande inégalité. Au bout d'un quart d'heure, apparaît le réseau fibrineux. Les hémato blastses sont peu abondants, mais gros ; le réseau fibrineux peu dense. Les îlots de globules rouges sont rares dans la mer protoplasmique.

L'examen du sang *in vitro* n'a pas été pratiqué.

EXAMEN DU SANG COLORÉ. — Les globules rouges, peu abondants, sont de volume très variable ; un petit nombre offre la dimension habituelle ; quelques-uns sont très petits, la très grosse majorité sont plus grands que normalement.

Il y a de très nombreux globules géants ; d'autres ont jusqu'à quatre fois les dimensions normales. Nous avons trouvé une demi-douzaine de globules rouges nucléés de la grande variété, des mégalo blastses.

Les hémato blastses sont les uns peu colorés, les autres plus

foncés sur la préparation à l'éosine : ce qui indique des charges très-différentes d'hémoglobine. Poikilocytose intense.

L'étude des globules blancs est très intéressante.

À l'examen du 7 décembre, où les leucocytes s'élevaient au chiffre de 5.735, au lieu des rapports ordinaires, on trouvait :

Polynucléaires.....	45,45
Mononucléaires.....	50,65
Éosinophiles.....	3,90

On peut constater en outre une surcharge en hémoglobine d'un certain nombre de polynucléaires et de grands mononucléaires. Il y a donc ici diminution des polynucléaires, et une mononucléose véritable, encore que le nombre total des leucocytes paraisse à première vue à peu près normal ; en même temps, une éosinophilie légère.

À la suite de l'examen du 7 décembre, fut institué un traitement intensif arsenical, — dix jours après, il semblait que la numération du sang fut semblable ; mais sur les 5.437 leucocytes, le pourcentage indiquait :

Polynucléaires.....	67,72
Mononucléaires.....	31,28
Éosinophiles.....	1

Les globules rouges nucléés sont plus rares. Le rapport des formes leucocytaires entre elles est redevenu normal. À côté des formes ordinaires de globules blancs, on peut constater les formes anormales que nous avons trouvées dans la chlorose comme *Leredde* dans ses hémato-dermites. Elles ne sont pas très abondantes.

Pas de markzellen ; pas de mastzellen.

Les mononucléaires n'offrent rien de spécial que la surcharge de quelques-uns d'entre eux en hémoglobine, si bien que parfois on a un moment d'hésitation pour les différencier des hématies nucléés.

Les éosinophiles, outre les modifications trouvées dans ceux des chlorotiques, présentent parfois une fragilité spéciale, une vulnérabilité particulière qui permet l'égrènement des granulations pendant l'étalement.

Mais les polynucléaires se montrent beaucoup plus anormaux que dans le chlorose. Certains, assez peu nombreux d'ailleurs, ont des noyaux qui ont les formes les plus bizarres : on en voit se replier cinq à six fois sur eux-mêmes, on bien former une masse nucléaire unique, d'où partent plusieurs ramifications. Ces polynucléaires sont plus volumineux que les polynucléaires normaux. Dans quelques-uns on retrouve la surcharge en hémoglobine décrite par M. *Hayem*.

En résumé dans l'anémie pernicieuse progressive, les leucocytes subissent constamment des modifications. Celles-ci sont de même ordre que dans la chlorose, mais plus marquées.

Les leucocytes peuvent être en nombre normal, (*Hayem*), ou augmenté (*Litten*) ; mais leur diminution, la leucopénie est la règle. Fréquemment celle-ci se complique d'inversion de rapports des formes : augmentation de nombre des mononucléaires, diminution des polynucléaires. On sait qu'*Ehrlich* donne à ce syndrome une valeur pronostique fâcheuse. L'éosinophilie peut se rencontrer également ; dans certains cas, elle peut même être considérable. On sait en effet qu'elle est fréquente au cours des héminthiasés, ainsi l'ankylostomiasie peut se terminer par une anémie pernicieuse progressive. Chez des individus atteints de cette affection, *Rieder et Muller* ont signalé une éosinophilie de 8 à 9 0/0. *Leichtenstern* rapporte encore un cas où le chiffre énorme de 72 0/0 fut

atteint. On ignore d'ailleurs complètement le mécanisme de ce curieux phénomène.

Les modifications qualitatives des polynucléaires et des mononucléaires sont semblables à celles de la chlorose.

Tandis que dans les anémies moins graves, l'apparition de formes leucocytaires anormales n'est pas constante, elle est de règle dans la maladie ou le syndrome de *Biermer*.

LES LEUCOCYTES DANS LES ANÉMIES

Ce n'est pas seulement dans la chlorose et l'anémie pernicieuse que les leucocytes présentent des modifications pathologiques. D'une manière générale, dans toutes les anémies, ces éléments sont altérés. Tel est du moins l'avis du Professeur *Hayem* et MM. *A. Gilbert* et *E. Weil* partagent cette manière de voir.

Les altérations qualitatives que l'on peut rencontrer sont de même ordre que celles décrites par M. *Gilbert* dans la chlorose.

Des formes leucocytaires anormales peuvent apparaître dans la circulation générale.

Les modifications quantitatives existent également ; la leucocytose, la leucopénie seront témoins des changements d'équilibre des organes hématopoiétiques. Enfin, même lorsque le nombre des globules paraît anormal, des variations de proportions leucocytaires décideront encore que l'état statique de la crase sanguine est modifiée.

Ces faits n'ont rien qui puisse nous surprendre ; car nous savons que les modifications des hématies sont tout-à-fait semblables dans les anémies symptomatiques et dans la chlorose ; et cliniquement ces états cliniques sont reliés entre eux par ce qu'on a appelé les chloro-anémies.

Les chloro-anémies ou les anémies peuvent être déter-

minées par des causes multiples et disparates : des pertes sanguines plus ou moins fortes qui ne sont pas suffisamment réparées, des infections, des intoxications pourront réaliser un même tableau clinique. Chez les prédisposés, une cause efficiente d'une importance secondaire et qui aurait été dans tout autre cas non avenue, suffira pour déterminer une anémie intense. C'est ainsi qu'une jeune femme, à l'occasion d'une syphilis bénigne, d'une tuberculose débutante fera une chlorose véritable que l'on dénommera chloro-anémie syphilitique, tuberculeuse, pour la seule raison que l'on connaît la cause occasionnelle de l'affection.

Voyons donc si dans ces divers états morbides nous trouvons des modifications intéressantes du côté des leucocytes.

Nous ne les avons étudiés avec MM. *Gilbert* et *Weil* que dans deux cas ; il s'agit dans l'un d'une chloro-anémie tuberculeuse, dans l'autre, d'une anémie cancéreuse.

OBSERVATION I. — Bourg..., 48 ans, plumassière, entrée le 9 janvier 1899 à l'hôpital Broussais. Chloro-anémie tuberculeuse.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES. — Père mort, bacillaire à 29 ans.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — A eu la rougeole et la variole étant enfant. Bronchite à 14 ans. Est devenue anémique à 15 ans. Réglée irrégulièrement à 16 ans. A été enrhumée tout l'hiver dernier.

DÉBUT DE LA MALADIE. — Depuis deux mois, tousses de nouveau, souffre de son côté, a craché quelques filets de sang, perd l'appétit.

ÉTAT ACTUEL. — Décoloration des téguments et des muqueuses. Grande finesse de la peau qui a des taches de rousseur. Coloration vénitienne des cheveux.

L'auscultation du poumon montre de la submatité au sommet gauche, en avant, avec de l'obscurité respiratoire ; ces mêmes symptômes, mais plus accusés en arrière, au sommet droit.

Toux fréquente et crachats rares. Depuis un mois, enrrouement léger. Pouls normal : 76. Bruit de diable dans la jugulaire. Rien au cœur. En dehors du manque d'appétit, rien à noter du côté de l'appareil digestif.

Foie et rate normaux. — Rien dans les urines.

EXAMEN DU SANG.

18 janvier.	G. R. = 4.030.000
	R. G. = 1.899.700
	V. G. = 0,47
	G. B. = 7.905
30 janvier.	G. R. = 4.125.100
	G. B. = 8.220

Les globules rouges sont légèrement déformés, inégaux.

Les globules blancs donnent comme pourcentage :

18 janvier.	Polynucléaires.....	72,07
	Éosinophiles.....	3,02
	Mononucléaires.....	24,81
30 janvier.	Polynucléaires.....	70,21
	Éosinophiles.....	3,80
	Mononucléaires.....	25,99

En somme, les leucocytes sont en nombre et proportion à peu près normale ; peut-être y a-t-il une légère augmentation des polynucléaires et des éosinophiles.

Beaucoup de polynucléaires ont des noyaux anormaux.

Peu de surcharge hémoglobique des leucocytes.

Quelques formes anormales aux deux examens, surtout la variété à noyau très coloré et piqueté périphérique éosinophile.

La malade, sortie de l'hôpital fin janvier, y rentre fin février pour une névrite double des péroniers latéraux, survenue après une atteinte de grippe.

OBSERVATION II. — Mont..., 35 ans, entre à l'hôpital Broussais le 10 novembre 1898. Anémie cancéreuse. Cette femme a toujours été bien portante jusqu'il y a 8 mois ; à ce moment elle fait une fausse couche de 4 mois.

Depuis lors, elle n'a cessé d'avoir des métrorrhagies, et ce sont elles qui l'amènent à l'hôpital dans un état profond de faiblesse et d'anémie.

ÉTAT ACTUEL. — Grande pâleur de la peau et des muqueuses. Pas de souffle au cœur ni dans les vaisseaux du cou. La malade a peu d'appétit ; digestions bonnes ; constipation marquée. — Foie et rate normaux.

Rien d'anormal dans l'appareil respiratoire ni à l'examen des urines.

Le toucher vaginal montre un utérus immobile et un cancer volumineux du col utérin.

Opérée aussitôt par le docteur *Michaux*, l'état de la malade s'améliore.

EXAMEN DU SANG. — 18 décembre, pratiqué un mois après l'opération.

G. R. = 4.061.000

R. G. = 1.773.045

V. G. = 0,43

Les globules rouges présentent une poikilocytose légère.

Les globules blancs sont légèrement augmentés de nombre, et l'augmentation porte sur les polynucléaires.

1910, 2,

1911, 2,

G. B. = 10.330

Polynucléaires..... 68,70

Éosinophiles..... 2,14

anémies de

Mononucléaires..... 29,16

Il n'y a point de surcharge colorante des leucocytes.

Quelques polynucléaires à noyaux un peu gonflés.

Les mononucléaires et les éosinophiles n'offrent rien à signaler.

Les modifications des leucocytes étaient réellement réduits au minimum dans ce cas ; mais il n'a été pratiqué qu'un seul examen du sang.

2012 21111 111

Nous n'avons étudié les leucocytes que dans ces deux cas ; aussi devons-nous donner les conclusions générales des auteurs qui ont étudié les anémies symptomatiques.

M. *Hayem* s'est surtout occupé des modifications quantitatives, et comme altérations qualitatives, il ne décrivait guère jadis que la surcharge hémoglobique.

Il convient donc de passer en revue les états qui peuvent réaliser les anémies. Un certain nombre de maladies infectieuses, telles que la syphilis, la tuberculose, amène des anémies symptomatiques, parfois des chloro-anémies.

On ne s'étonnera pas d'y trouver des leucocytoses parfois marquées.

1911 10111 111

Tuberculose. — Au cours de la tuberculose pulmonaire, M. *Hayem* a trouvé 5.000, 9.300, 13.050, 17.000 globules blancs. Généralement l'augmentation est due à la polynucléose.

1911 10111 111

M. *Luzet* insiste sur la valeur séméiologique de la leucocytose dans la chloro-anémie tuberculeuse. Celle-ci est

plus ou moins prononcée. On trouve de 6.000 à 18.000 globules blancs par millimètre cube et une augmentation de la quantité de fibrine.

Néphrites. — Dans les néphrites aiguës et les affections chroniques des reins, l'origine brightique, où l'anémie est souvent marquée, (parfois le malade descend à 2.000.000 de globules rouges), les leucocytes sont généralement plus nombreux que la normale.

Cancer. — Il en est encore de même au cours des néoplasies qui sont une des causes importantes d'anémie symptomatique. Au cours des cancers, les globules blancs présentent à la fois des modifications numériques et des altérations qualitatives. Les premières sont précoces, et paraissent dépendre de la nature des tumeurs et de leur rapidité d'évolution. Les altérations qualitatives sont un des caractères ultimes de la cachexie (*Hayem*).

M. *Alexandre* (1) qui a fait sa thèse sur ce sujet, sous l'inspiration du professeur *Hayem*, a vu les leucocytes parfois en nombre normal, mais le plus généralement plus abondants qu'à l'état physiologique.

Le chiffre moyen trouvé par M. *Alexandre* dans 14 cas de squirrhe du sein fut 11.464.

L'augmentation souvent minime, 8.000 à 15.000, peut atteindre jusqu'à 70.000. *Alexandre* conclut qu'une tumeur non infectée qui s'accompagne de leucocytose est un cancer.

(1) ALEXANDRE. Th. Paris, 1886-1887. La leucocytose dans les cancers.

Quand l'anémie cancéreuse est très avancée, on constate des altérations qualitatives des leucocytoses. Ils deviennent plus translucides, moins compacts et se creusent souvent d'espaces vacuolaires. Leur réfringence est parfois diminuée à un tel point qu'on les perd presque de vue, lorsque, sous l'influence de la contraction amiboïde du protoplasma, ils s'étalent et prennent la forme d'une membrane irrégulièrement découpée. En même temps, quelques-uns renferment une certaine quantité d'hémoglobine, ainsi que cela se voit dans toutes les anémies considérables (*Hayem*).

Nous ne voulons pas ici envisager les leucocytes dans les anémies dues à des états pathologiques spéciaux du sang, tels que le purpura, le scorbut, encore moins la leucémie où les modifications qualitatives et quantitatives sont particulièrement intenses. Simplement, signalons ce fait que dans l'anémie *post-hémorrhagique*, les leucocytes diminuent de nombre comme les hématies, à la suite des pertes sanguines. Lorsque la réparation se fait, de même que l'on constate l'augmentation de nombre des hémato blasts et des globules rouges, on trouve une leucocytose véritable, d'ailleurs de courte durée. Ce fait ressort des chiffres donnés par le professeur *Hayem* dans un cas publié dans son traité. Il a été vu également par divers auteurs.

Ainsi donc, dans les anémies symptomatiques, existent des modifications numériques, qui offrent un intérêt sémiologique et des altérations qualitatives, qui apparaissent surtout dans les cas graves et qui sont de même ordre que celles de l'anémie pernicieuse progressive et de la chlorose.

PATHOGENIE

Comment peut-on expliquer ces altérations leucocytaires dans les anémies en général et la chlorose en particulier ?

MM. *Gilbert* et *E. Weil* dans leur note à la Société de Biologie n'ont pas voulu entrer dans des considérations pathogéniques ; ils se contentent de signaler le fait anatomique et concluent que dans la chlorose, tous les éléments figurés du sang comme le sérum présentent des altérations.

M. *Hayem*, partageant leur manière de voir, disait : « Il est possible que quelques-unes des altérations soient la conséquence de modifications dans l'évolution et dans la nutrition des cellules normales ; mais on peut admettre aussi la pénétration dans le sang de formes qui ne s'y trouvent pas d'ordinaire, et cela, en raison d'une suractivité de quelques centres hématopoïétiques.

A. Les altérations sont sous la dépendance des altérations du sérum.

On sait que non seulement les éléments figurés du sang, mais encore sa partie liquide, sont altérés dans les anémies. Et nombres d'auteurs ont voulu faire jouer un

rôle important aux modifications du sérum, les accusant d'être la cause première des lésions hématiques. En particulier, *Marigliano* (1), *Castellino* (2) ont soutenu l'opinion que le sérum des anémiques était globulicide.

Cette opinion est certainement intéressante. Voyons les faits sur lesquels elle repose ; et disons d'abord quelles sont les altérations ordinaires du sérum et des hématies.

Dans les anémies, les globules rouges sont diminués de nombre ; au lieu de 5 millions de globules par millimètre cube, le chiffre des hématies diminue plus ou moins suivant l'intensité de l'affection et peut tomber jusqu'à 4 million, et même 200.000 par millimètre cube dans l'anémie pernicieuse progressive. En même temps les globules rouges, au lieu de posséder une charge d'hémoglobine normale, en possèdent une quantité moindre ; la valeur individuelle d'une hématie n'égale plus l'unité et s'abaisse plus ou moins. Il n'y a d'exception que dans l'anémie pernicieuse, où les globules qui persistent sont obligés de s'hypertrophier pour suppléer pendant quelque temps au défaut de formation.

Non seulement les globules sont diminués de nombre et de valeur hémoglobique, mais ils sont altérés, déformés (pseudo-parasites) ; leurs altérations plus ou moins intenses, constituent ce qu'on appelle la poikilocytose. Enfin, au lieu d'être d'un volume uniforme, beaucoup de globules sont plus petits, d'autres plus grands que normalement.

(1) MARIGLIANO. *Berl. klin. Woch.* 15 sep. 1890. Congrès internat. de Berlin.

(2) CASTELLINO. *Gaz. de osped.* n° 22, p. 186. 18 mars 1891.

Les altérations des hémato blasts, insignifiantes dans les anémies légères, deviennent plus notables dans les anémies graves : ils sont diminués de nombre ; leur volume peut être accru ; parfois ils s'entourent, dans la coagulation, de cristaux, qui prennent part à la formation des « plaques cachectiques ».

Telles sont les altérations des éléments figurés du sang qu'on peut trouver dans les anémies et qui s'ajoutent aux altérations leucocytaires que nous avons vues. Quelles sont les modifications qui touchent le sérum ?

Elles sont légères dans les anémies du premier et du deuxième degré, mais il n'en est plus de même dans les anémies intenses : le sang s'écoule plus rapidement, le sérum *in vitro* transsude rapidement ; il est plus pâle, plus abondant et moins alcalin que normalement, parfois même il est légèrement acide. Le caillot qui s'en sépare est petit.

Les altérations des globules rouges ont été mises sur le compte du sérum. *Marigliano* prétend que le sérum des anémiques, est globulicide. Il s'appuie sur deux faits : dans le sérum des anémiques, les globules rouges des personnes saines se détruisent rapidement ; — au contraire, le sérum de l'homme normal conserve non-seulement les hématies ordinaires, mais encore les érythrocytes dégénérés des anémiques. Les altérations des globules blancs pourraient donc être consécutives aux modifications du sérum et les expériences précédentes sont à reprendre à leur endroit.

Mais cette diminution numérique des globules rouges, leurs altérations et celles des leucocytes tout en étant su-

bordonnées aux qualités du sérum, ne sont peut-être pas dues à une hypertoxicité, mais seulement à des modifications physiques.

Le sérum des anémiques est hypotonique par rapport aux globules du sang ; en effet, il les gonfle et les altère comme les solutions salines trop faibles. Le sérum est beaucoup plus abondant et clair que normalement. L'abaissement de son point de congélation est en général diminué ; le coefficient Δ , au lieu d'être 0,56 est de 0,53 par exemple. Il y a également abaissement du point de congélation de l'urine. Ces quotités s'améliorent du reste à la suite du traitement ferrugineux. Ces résultats nous sont donnés par les travaux de *Korangi* (1894) et de *Bousquet* (1899) (1)

Il y a certainement un point de vérité dans l'opinion qui met certaines altérations sur le compte du sérum pathologique. Mais on n'est pas en droit de prétendre tout expliquer ainsi. On peut, d'autre part, élever un certain nombre d'objections : toutes ces modifications marchent de pair, et l'on comprend mal que l'une d'elles soit en relation causale avec une autre, alors qu'elles ressortissent probablement toutes à un facteur unique.

D'autre part, on peut prétendre, avec *Luzet*, que le sérum n'est pas le plasma normal et qu'il est toujours plus ou moins nocif sur les globules rouges.

Dans les anémies, le sérum peut donc être toxique pour les hématies sans que le plasma le soit, Une autre objec-

(1) BOUSQUET. Thèse Paris. 1899. VAQUEZ ET BOUSQUET, *in Presse Médicale*, 5 avril 1899,

tion que formule le professeur *Hayem* est la suivante : les hémato blastes sont très nombreux dans la chlorose ; on comprend mal qu'un sérum soit nocif pour les hématies et ne le soit pas pour les hémato blastes. Enfin, le sérum des anémiques est beaucoup moins globulicide que celui des pneumoniques ou des tuberculeux, chez lesquels la déglobulinisation est faible. Aussi, pour le professeur *Hayem*, il est inutile de faire intervenir une autre destruction du sérum sur les éléments figurés du sang. La cause primordiale de l'anémie atteint directement le sang dans les sources qui l'alimentent, assez profondément pour qu'on voie se produire d'une part la déglobulinisation, d'autre part une altérabilité plus ou moins notable des globules nouveaux.

Ce qui vient d'être dit pour les globules rouges peut s'appliquer en partie aux altérations des globules blancs. Certaines modifications comme la surcharge hémoglobique, peuvent résulter de troubles d'évolution ou de nutrition des cellules normales, mais d'autres lésions plus importantes ne peuvent s'expliquer de la sorte : nous voulons parler de l'apparition des formes leucocytaires anormales dans le torrent circulatoire.

B) *Les altérations sont sous la dépendance d'une activité pathologique des organes hématopoiétiques.*

Nous avons vu que dans la chlorose et les anémies graves, pénètrent dans le sang des formes leucocytaires anormales. MM. *Gilbert* et *W. Weil* en ont décrit trois types ;

il est possible qu'il y en ait d'autres encore. Les deux premières formes avaient d'ailleurs déjà été vues et décrites par M. *Leredde* dans le sang de malades atteints d'hématodermite. « Certains de ces éléments peuvent se trouver en très petit nombre dans le sang d'individus sains, de l'avis de M. *Dominici*, dont on connaît la compétence sur tout ce qui concerne l'étude de la moelle osseuse et du sang, mais jamais on ne le trouve en telle abondance ; aussi peut-on hésiter à considérer leur présence comme due à un état pathologique des états hématopoiétiques, et en particulier de la moelle osseuse où on le rencontre à l'état normal (*Leredde*) ».

On sait d'ailleurs que dans les anémies graves, telles que l'anémie pernicieuse, et même dans la chlorose, divers auteurs ont signalé le passage, dans le torrent circulatoire, d'hématies nucléées. Le fait est connu et admis depuis longtemps pour la maladie de *Biermer*. En France, le passage d'hématies nucléées ne fut longtemps pas accepté dans la chlorose. Actuellement, après les recherches de *Hammerschlag*, *Ehrlich* en Allemagne, *Dominici* en France, l'existence des crises normoblastiques est sur le point de devenir classique.

Pour être transitoire, la sortie des hématies nucléées dans le sang est bien certaine ; elle semble indiquer un état de suractivité de la moelle des os.

Ehrlich et *Lindenthal* ont vu, chez une femme intoxiquée par l'essence de Mirbane, se développer une anémie grave analogue par ses symptômes à l'anémie pernicieuse progressive ; le sang contenait un grand nombre d'hématies nucléées.

Au cours d'intoxications par les toxines microbiennes, *Dominici* a vu, chez le lapin, le passage des normoblastes dans la circulation. Ce passage qui se produit difficilement chez l'homme adulte, se réalise avec plus de facilité chez les enfants, au cours soit d'infections, soit d'anémies.

La constatation de formes leucocytaires anormales dans la circulation au cours d'anémies graves et de la chlorose est de même ordre que l'exode normoblastique ; elle est symptomatique de réactions de la moelle osseuse et d'altérations des organes hématopoiétiques.

On comprend l'intérêt doctrinal considérable de ces constatations anatomo-pathologiques, au point de vue de la pathogénie et de la compréhension de la chlorose. « La chlorose, dit *Luzet*, est une anémie de la puberté, spontanée, préparée par une tare héréditaire de dégénérescence de la nutrition, soit latente, soit exprimée par des hypoplasies organiques ; anémie occasionnée par toutes les conditions susceptibles de rompre l'équilibre entre la formation globulaire demeurée normale et la déglobulini-sation qui est exagérée. » Les lésions sanguines sont très semblables dans la chlorose et les anémies secondaires ; les lésions leucocytaires sont également, nous l'avons vu, de même ordre.

On comprend assez mal d'ailleurs cette anémie des jeunes filles, qui surviendrait spontanément, sans cause, à la puberté. Aussi, sous l'influence des découvertes de *Brown-Séquard*, à la suite de la découverte des sécrétions internes, étudia-t-on les maladies des glandes vasculaires sanguines (corps thyroïde, capsules séminales, corps pitui-

taire, etc.). MM. *Spillmann* et *Étienne* (1) reprirent pour les rajeunir, les anciennes théories génitales de la chlorose. Pour ces auteurs, l'affection serait le résultat d'une auto-intoxication par déviation de la fonction ovarienne. Ils se fondent anatomiquement sur l'existence des corps jaunes, qui ont la structure des organes glandulaires sans canaux excréteurs ; ces corps qui sont très richement vascularisés n'existent que temporairement aux phases d'activité sexuelle et seraient les organes de la sécrétion interne de l'ovaire ; cliniquement, les troubles de la menstruation sont toujours très accentués dans la chlorose, ce que l'opothérapie ovarienne aurait amené entre les mains de ces médecins des résultats remarquables dans la cure de la chlorose. La thèse de *Demange* (2) inspirée par eux développe longuement cette hypothèse pathogénique. Récemment, MM. *Etienne* et *Demange* ont rapporté un cas de chlorose aiguë, liée à l'existence probable d'une ovarite aiguë (*Presse Médicale*, 18 mars 1899).

Cette théorie est très séduisante et contient assurément une part de vérité.

A côté de cette chlorose ovarienne, il est possible, qu'il existe d'autres formes de chlorose. *Clarke* fait de la chlorose une intoxication. M. *Capitan* (3), M. *Jeulin* (4),

(1) SPILLMANN et ÉTIENNE. Essai de traitement de la chlorose par l'ovariné et le suc ovarien. III^e Congrès français de médecine. Nancy, 1896.

(2) DEMANGÉ. Th. Nancy, 1898. Pathogénie de la chlorose et opothérapie ovarienne.

(3) CAPITAN. Chlorose thyroïdienne. *Soc. Biologie*, 18 déc. 1897, p. 1073.

(4) JEULIN. Th. Paris, 1897-1898.

ont décrit une chlorose thyroïdienne. M. *Hayem* avait déjà signalé que dans un certain nombre de cas, on peut constater chez les chlorotiques une hypertrophie du corps thyroïde. Il se demandait si ce symptôme était une simple coïncidence ou un effet des troubles cardio-vasculaires de la chlorose. M. *Capitan* se basant sur cette hypertrophie du corps thyroïde, l'existence des symptômes larvés de basedowisme, et surtout sur les heureux effets de l'opothérapie thyroïdienne pour la guérison de cette anémie, affirme l'existence d'une chlorose thyroïdienne.

Il est possible que la chlorose ne soit, en effet, qu'un syndrome survenant sous l'influence de causes multiples, d'injections, d'intoxications. Mais la réalisation de ce tableau clinique bien particulier ne serait possible que sur un terrain prédisposé. La caractéristique du terrain morbide, sur lequel des causes multiples pourront déterminer la chlorose est, comme l'a si bien dénommée notre maître A. *Gilbert*, l'hypoplasie hématique. Des intoxications, l'intoxication ovarienne, par exemple, qui n'agiraient point sur un organisme normal, frapperont un organisme dégénéré, chargé d'une lourde hérédité morbide. Nous devons actuellement ajouter à la notion d'hypoplasie hématique, celle de tares organiques frappant les organes hématopoïétiques en général, la moelle osseuse en particulier. De même qu'il existe une hérédité hépatique, rénale, cardiaque, etc., il existe une hérédité hématique. Depuis longtemps déjà, le professeur *Potain* a insisté sur l'hérédité directe de la chlorose.

Ainsi donc, cette affection nous apparaît comme une maladie du sang total, déterminée chez les prédisposés

par des causes multiples, banales même, agissant sur les organes hématopoïétiques. Dans cette compréhension des faits la chlorose devient un vaste syndrome, où déjà l'on a dissocié une chlorose ovarienne, une chlorose thyroïdienne, etc.. Pourra-t-on trouver dans l'examen du sang une formule permettant de différencier ces types cliniques? Les lésions des hématies, des hémastoblastes, plus ou moins marquées, sont toujours extrêmement uniformes, suivant l'intensité de la maladie. Peut-être, l'étude des globules blancs arrivera-t-elle un jour à établir les formes étiologiques de l'affection. Certaines chloroses s'accompagnent de leucocytose, d'autres de leucopénie, parfois il existe une éosinophilie véritable. Dans ces conditions, il importe de rechercher si la clinique permet de trouver la cause de ces réactions des organes hématopoïétiques.

Jusqu'à présent, MM. *Gilbert* et *E. Weil* ne sont pas arrivés à ce but désirable, mais ils continuent leurs recherches dans ce sens.

Dans les anémies symptomatiques, il ne répugne pas davantage d'admettre l'intermédiaire des organes hématopoïétiques pour expliquer les lésions des éléments figurés du sang. La constatation des lésions leucocytaires est satisfaisante pour l'esprit, car on comprend difficilement qu'il y ait des altérations frappant le sérum, le caillot, les hématies et laissant intacts les leucocytes.

CONCLUSIONS

1. Les leucocytes subissent des modifications numériques et des altérations qualitatives dans tous les états anémiques.

2. Dans la chlorose, on peut constater tantôt de la leucocytose, tantôt de la leucopénie, enfin même de l'éosinophilie. Le nombre des globules blancs peut être aussi normal.

Des formes leucocytaires qui habituellement n'existent pas dans le sang, y apparaissent plus ou moins abondantes et de plusieurs types.

Les altérations des globules blancs touchent soit le protoplasma, soit les noyaux, soit les granulations protoplasmiques.

3. Dans l'anémie pernicieuse progressive, on constate généralement une diminution de nombre des leucocytes avec inversion des rapports normaux des types leucocytaires.

Les altérations qualitatives des globules blancs sont de même ordre que dans la chlorose, mais beaucoup plus marquées.

4. Dans les anémies symptomatiques et les chloro-anémies, on trouve avec de semblables lésions globulaires,

des modifications numériques variables. Les anémies symptomatiques d'infection s'accompagnent de leucocytose.

5. On peut conclure que dans les anémies en général, et la chlorose en particulier, contrairement à l'opinion classique, tous les éléments figurés du sang sont atteints.

6. La cause de ces altérations est soit une suractivité pathologique des centres hématopoiétiques, soit une action nocive du milieu intérieur sur des cellules modifiées dans leur nutrition et leur évolution.

Vu : Le Doyen.

BROUARDEL.

Vu par le président de la thèse.

M. DUVAL

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexandre.** La leucocytose dans les cancers. *Th. Paris*, 1886-1887.
- Bousquet.** Recherches cryoscopiques sur le sérum sanguin, la plasmolyse et l'isotonie chez les êtres vivants. *Th. Paris*, 1898-1899.
- Capitan.** La chlorose thyroïdienne. *Soc. Biologie*, 18 décembre 1897.
- Castellino.** *Gaz. des hôpit.*, n° 22, p. 186. 18 mars 1891.
- Chantemesse.** Le globule blanc. *Presse médicale*, n° 100, 1898.
- Darembert.** De l'action destructive du sérum du sang sur les globules rouges. *Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, 1891, p. 720.
- Demange.** Pathogénie de la chlorose et opothérapie ovarienne. *Th. Nancy*, 1898.
- Dominici.** Le Normoblaste et les crises normoblastiques. *Arch. gén. de Méd.*, juillet 1898.
- Ehrlich.** Farnbenahalytische unterzuchungen per Histologie und Klinik des Blutes. Berlin, 1891.
- Ehrlich et Lazarus.** Die anæmie, 1898. *Traité de Pathologie et Thérapeutique de Nothnagel*.
- Etienne et Demange.** Chlorose aiguë liée à l'évolution d'une ovarite probable. *Presse médicale*, 18 mars 1899.
- A. Gilbert et Emile Weil.** Les leucocytes dans la chlorose. *Soc. Biologie*, 4 février 1899.
- A. Gilbert.** *Traité de Médecine* : Charcot-Bouchard. La chlorose. Rapport au congrès de Moscou, 1898.
- Gollasek.** *Fortschritten d. Medicin*, 1889. Bd. 7. Zur Kinutniss des asthmatischen sputmus.

- Hayem.** Du sang, 1889.
- Hayem.** Altérations des globules blancs dans la chlorose, 11 février 1899, p. 104. *C. R. Soc. de Biologie.*
- Jeuin.** La chlorose thyroïdienne. *Th. Paris*, 1897.
- Jolly.** Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs, *Arch. de Méd. expér. et Anat. pathol.* Juillet et septembre, 1898.
- Jolly.** Thèse, Paris, 1898.
- Jolly.** Sur la numération des différentes variétés de globules blancs du sang. *Arch. de Med. expér.* 1^{er} juillet 1896.
- Leredde.** Hématodermite d'origine toxique. *Presse méd.* 28 décembre 1898.
- Leredde et Besançon.** Principales formes cellulaires des tissus conjonctifs et du sang. *Presse médicale*, 23 novembre, 1898.
- Leredde et Lœpar.** L'équilibre leucocytaire. *Presse médicale* 25 mars 1899.
- Lenoble.** Etude du caillot et du sérum. *Th. Paris*, 1897-1898.
- Litten.** Zur Pathologie der Blutos. *Berl. Klin. Woch.* N° 27. S. 465. 1883.
- Luzet.** La chlorose, 1892. Bib. Charcot-Debove, chez Rueff.
- Marigliano.** Communication au X^e Congrès international de Médecine. Berlin 1890, in *Berliner Klin. Woch.* 15 septembre 1890.
- Spillmann et Etienne.** Essai de traitement de la chlorose par l'ovarine et le suc ovarien. III^e Congrès français de médecine interne. Nancy, 1896.
- Vaquez et Bousquet.** La pression osmotique chez les êtres vivants. *Pressé méd.* N° 27. 5 avril 1897.

